

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 06 AUG 2003  
WIPO PCT

BEST AVAILABLE COPY

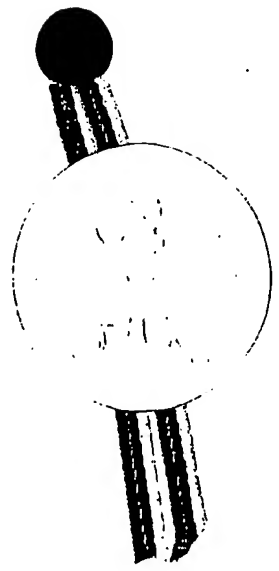
## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung



**Aktenzeichen:** 102 31 336.9  
**Anmeldetag:** 11. Juli 2002  
**Anmelder/Inhaber:** BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,  
Leverkusen/DE  
**Bezeichnung:** Stents  
**IPC:** A 61 L, A 61 F

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 08. Mai 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag



### Stents

Arteriosklerotisch bedingte Koronarerkrankungen werden unter anderem mit der  
5 heutzutage üblichen Methode der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie  
(PTCA) behandelt. Hierzu wird ein Ballonkatheter in die verengte oder verschlossene  
Arterie eingeführt, diese wird dann durch Expansion des Ballons geweitet und der  
Blutfluss somit wiederhergestellt. Hierbei ist der akute, direkt nach der PTCA auf-  
tretende (akute Restenose) oder der spätere, subakute (Restenose) Wiederverschluss  
10 des Blutgefäßes ein Problem, das in ca. 30 % der Fälle auftritt.

Das Risiko einer akuten Restenose kann durch Gabe von Thrombozytenaggregations-  
hemmern verringert werden. Außerdem kann eine mechanische Stützung der Koro-  
narwand durch ein üblicherweise zylinderförmiges und expandierbares Geflecht  
15 (Stent) erfolgen, das in das erkrankte Gefäß eingeführt und am Ort der Stenose ent-  
faltet wird, um die verengte Stelle zu öffnen und durch Abstützung der Blutgefäß-  
wand dieses offenzuhalten. Auch wenn durch diese Methode das Restenose-Risiko  
leicht gesenkt werden kann, so steht doch zur Zeit keine überzeugende Therapie für  
die subakute Restenose zur Verfügung.

20 Eine neuere Möglichkeit zur Behandlung der Restenose besteht in der lokalen Gabe  
des Wirkstoffs mittels eines Stents, der den Wirkstoff freisetzt. Die Kombination von  
Wirkstoff und Stent ermöglicht eine medikamentöse Behandlung und mechanische  
Stabilisierung in einer Anwendung.

25 So ermöglicht die Verbindung von Stents mit Wirkstoffen eine hohe lokale Konzen-  
tration an Wirkstoff, ohne dass es zu den unerwünschten systemischen Neben-  
wirkungen (z.B. Blutungen oder Schlaganfall) kommt.

Hierzu können Stents mit wirkstoffhaltigen Lackmaterialien überzogen werden. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt durch Diffusion aus dem Lack oder durch Abbau des Lackes bei Anwendung von bioabbaubaren Lacksystemen.

5 Eine andere bereits beschriebene Möglichkeit ist die Präparation von kleinen Kavi-  
täten bzw. Mikroporen in der Stentoberfläche, in die der Wirkstoff oder auch wirk-  
stoffhaltige polymere Lacksysteme eingebettet werden (siehe beispielsweise EP-A-  
0 950 386). Anschließend kann ein wirkstofffreier Lack aufgebracht werden. Die  
10 Freisetzung erfolgt durch Diffusion oder Degradation oder durch eine Kombination  
beider Prozesse.

Darüber hinaus können wirkstoffhaltige Stents durch Schmelzeinbettung des Wirk-  
stoffs in einen polymeren Träger z.B. mit Hilfe von Spritzgussverfahren hergestellt  
werden. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt bei diesen Stents in der Regel durch  
15 Diffusion.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass sich für diese Art von Behand-  
lung, insbesondere für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenosen  
und/oder Thrombosen nach der PTCA sGC-Aktivatoren als Wirkstoffe in besonderer  
20 Weise eignen.

sGC-Aktivatoren sind Verbindungen, die die lösliche Guanylatcyclase über einen  
Mechanismus stimulieren, der unabhängig von der Anwesenheit der Häm-Gruppe  
des Enzyms verläuft (Brit. J. of Pharmacology, 136 (2002) 637-640 und 773-783).

25 Derartige Substanzen sind beispielsweise aus WO 01/19776, WO 01/19355, WO  
01/19780 und WO 01/19778 bekannt. Der Inhalt dieser Dokumente, insbesondere die  
dort im allgemeinen und vor allem die dort spezifisch genannten Verbindungen sind  
ausdrücklicher Beschreibungsbestandteil der vorliegenden Erfindung.

30

Die vorliegende Erfindung beschreibt daher die Verwendung von einem oder mehreren sGC-Aktivatoren, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen, zur Herstellung eines Arzneistoff(e) enthaltenden Freisetzungssystems, insbesondere eines Arzneistoff(e) enthaltenden Stents.

5

Außerdem beschreibt die vorliegende Erfindung ein Freisetzungssystem, insbesondere einen Stent, das einen oder mehrere sGC-Aktivatoren, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen, enthält, das eine gezielte Freisetzung von einem oder mehreren sGC-Aktivatoren, sowie von weiteren gegebenenfalls vorhandenen Wirkstoffen am Wirkort (drug targeting) ermöglicht und somit zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Restenosen und/oder Thrombosen, insbesondere nach PTCA, geeignet sind.

10

Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenosen und/oder Thrombosen, wobei ein oder mehrere sGC-Aktivatoren in Kombination mit einem Stent angewendet werden. Bei dieser Anwendung kann eine derartige Verbindungen entweder systemisch oder vorzugsweise in Form eines eine derartige Verbindung enthaltenden Stents eingesetzt werden.

20

Während mit den bisher zur Verfügung stehenden Wirkstoffen und Stents nicht in allen Fällen ein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden kann, ermöglicht die neue Kombination von sGC-Aktivatoren mit einem Stent eine effektivere Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenosen und/oder Thrombosen. Durch lokale Applikation von sGC-Aktivatoren in Kombination mit einem Stent gelingt es, die zur Verhinderung von Restenose und/oder Thrombosen erforderliche Dosis des Arzneistoffs zu senken. Somit können unerwünschte systemische Effekte minimiert werden. Gleichzeitig kann die lokale Konzentration gesteigert werden und somit die Wirksamkeit erhöht werden.

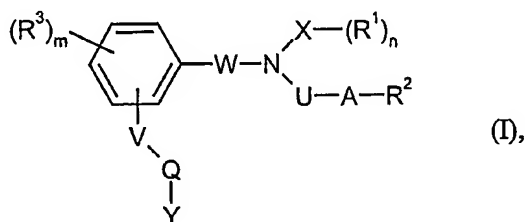
25

30

Außerdem kann, zusätzlich zu der erfindungsgemäßen Applikation, eine systemische und/oder lokale Gabe von weiteren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenosen und/oder Thrombosen geeigneten Wirkstoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban, Acetylsalicylsäure, Ticlopidin oder Clopidogrel erfolgen. Bevorzugt ist eine zusätzliche systemische Behandlung mit sGC-Aktivatoren, insbesondere durch orale Gabe.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit sGC-Aktivatoren enthaltende Stents.

Bevorzugt sind Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I)



worin

15

V O bedeutet,

Q CH<sub>2</sub> bedeutet,

20

Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl ausgewählt ist,

25

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bedeutet,

U -CH<sub>2</sub>- bedeutet,

5

A Phenyl bedeutet,

R<sup>2</sup> COOH bedeutet, wobei R<sub>2</sub> in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,

10

X (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> bedeutet,

R<sup>1</sup> COOH bedeutet

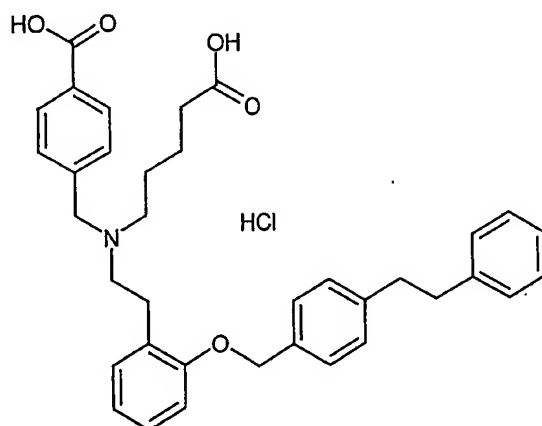
und ihre Salze, Hydrate und Hydrate der Salze.

15

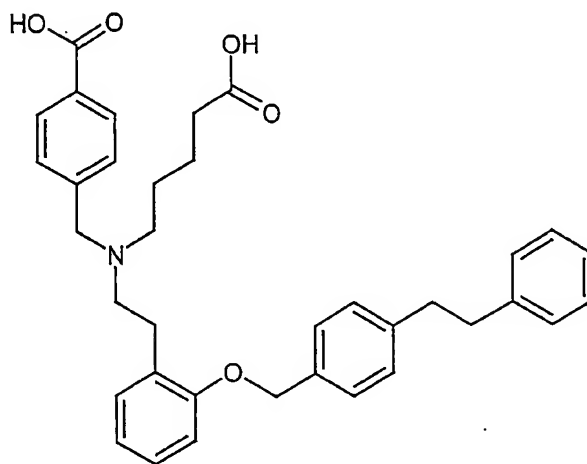
Besonders bevorzugt sind Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I) mit den folgenden Strukturen:

4-(((4Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl} amino)methyl]benzoe-  
säure Hydrochlorid

20



4-(((4Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl} amino)methyl]benzoesäure



5

Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) ist in WO 01/19780 beschrieben. Bei den beiden besonders bevorzugten, explizit aufgeführten Verbindungen handelt es sich um die in WO 01/19780 auf Seite 103 bis 104 beschriebenen Beispiele 8 und 8a.

10

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen - Verbindungen der Formel (I) enthaltenen - Freisetzungssysteme werden übliche Stents verwendet, wobei der Stentgrundkörper entweder aus Metallen oder nicht abbaubaren Kunststoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Polyethylen, Polypropylen, Polycarbonat, Polyurethan und/oder Polytetrafluorethylen (PTFE) besteht. Weiterhin werden als Stentgrundkörper Stents mit verschiedenen Konstruktionen des Metallgeflechts, die verschiedene Oberflächen und Faltungsprinzipien ermöglichen und wie zum Beispiel in der WO 01/037761, WO 01/037892 beschrieben, verwendet.

15

20

Diese Stents werden mit den Verbindungen der Formel (I) beschichtet und/oder befüllt. Alternativ können Verbindungen der Formel (I) bei nichtmetallischen Stents direkt in das zur Herstellung der Stents verwendete Material eingearbeitet werden.

Zur Beschichtung oder Befüllung werden Trägermaterialien mit den Verbindungen der Formel (I) gemischt. Als Trägermaterialien dienen dabei vorzugsweise polymere Träger, insbesondere biokompatible, nicht-bioabbaubare Polymere oder Polymergemische, wie beispielhaft und vorzugsweise Polyacrylate und deren Copolymerisate wie beispielhaft und vorzugsweise Poly(hydroxyethyl)methylmethacrylate; Polyvinylpyrrolidone; Celluloseester und -ether; fluorierte Polymere wie beispielhaft und vorzugsweise PTFE; Polyvinylacetate und deren Copolymere; vernetzte und unvernetzte Polyurethane, Polyether oder Polyester; Polycarbonate; Polydimethylsiloxane. Alternativ werden auch biokompatible, bioabbaubare Polymere oder Polymergemische, wie beispielhaft und vorzugsweise Polymere oder Copolymerisate aus Lactid und Glycolid, oder aus Caprolacton und Glycolid; andere Polyester; Polyorthoester; Polyanhydride; Polyaminosäuren; Polysaccharide; Polyiminocarbonate; Polyphosphazene und Poly(ether-ester)-Copolymere als polymere Träger verwendet.

Als polymere Träger eignen sich weiterhin auch Gemische aus bioabbaubaren und/oder nicht-bioabbaubaren Polymeren. Durch diese Mischungen wird die Freisetzungsrates des Wirkstoffs optimal eingestellt.

Zur Herstellung von beschichteten oder gefüllten Stents werden die Mischungen von Verbindungen der Formel (I) und Träger, vorzugsweise in geeigneten Lösungsmitteln, gelöst. Diese Lösungen werden dann durch verschiedene Techniken wie z.B. Sprühen, Tauchen oder Aufbürsten auf den Stent aufgetragen. Nach anschließender oder gleichzeitiger Entfernung des Lösungsmittels entsteht so der mit wirkstoffhaltigem Lack versetzte Stent. Alternativ können auch Mischungen von Verbindungen der Formel (I) und Träger aufgeschmolzen werden und nach den gleichen Auftragungsmethoden aufgetragen werden.

Vorzugsweise werden die Stents vorbehandelt, um eine Vergrößerung der äußeren und/oder inneren Stentoberfläche zu bewirken. Damit wird das Beladungspotential erhöht und größere Lack-(Wirkstoff/Polymer-)mengen können aufgebracht werden.



Zur Vorbehandlung der Stents werden beispielsweise verschiedene Ätztechniken aber auch Behandlungen mit ionisierter Strahlung angewendet. Ebenso können Mikroporen oder Kavitäten mit Hilfe verschiedener Techniken in den Stents erzeugt werden.

5

Die Wirkstoffgehalte der mit Verbindungen der Formel (I) beschichteten bzw. gefüllten Stents betragen in der Regel von 0,001 Gew.-% bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 0,01 Gew.-% bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 Gew.-% bis 15 Gew.-%.

10

Bei nichtmetallischen Stents können die Verbindungen der Formel (I) auch direkt zum Beispiel als Schmelzeinbettung in die Stentgrundkörper eingearbeitet werden. Dabei werden wirkstoffhaltige polymere Trägermassen nach üblichen Verfahren, zum Beispiel durch Spritzgussverfahren zu der endgültigen wirkstoffhaltigen Form verarbeitet. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt hierbei in der Regel durch Diffusion.

15

Die Wirkstoffgehalte von Stents mit eingebetteten Verbindungen der Formel (I) betragen in der Regel von 0,001 Gew.-% bis 70 Gew.-%, bevorzugt von 0,01 Gew.-% bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%.

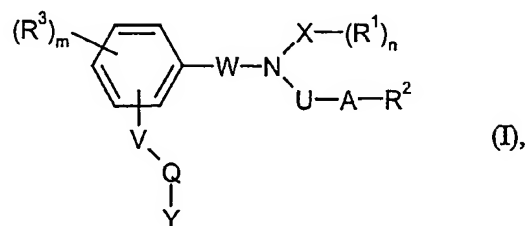
20

Die Verbindungen der Formel (I) enthaltenden Stents werden gegebenenfalls zusätzlichen mit einer Membran überzogen. Diese Membran dient beispielhaft und vorzugsweise zur Steuerung der Arzneistofffreisetzung und/oder zum Schutz der wirkstoffhaltigen Stents vor äußeren Einflüssen.

25

Patentansprüche

1. Stents enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I)



worin

V O bedeutet,

Q CH<sub>2</sub> bedeutet,

Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl ausgewählt ist,

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bedeutet,

U -CH<sub>2</sub>- bedeutet,

A Phenyl bedeutet,

$R^2$  COOH bedeutet, wobei  $R_2$  in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,

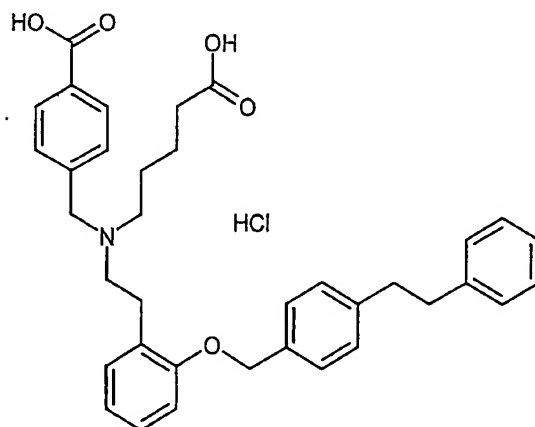
X  $(CH_2)_4$  bedeutet,

$R^1$  COOH bedeutet,

deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und/oder deren Mischungen.

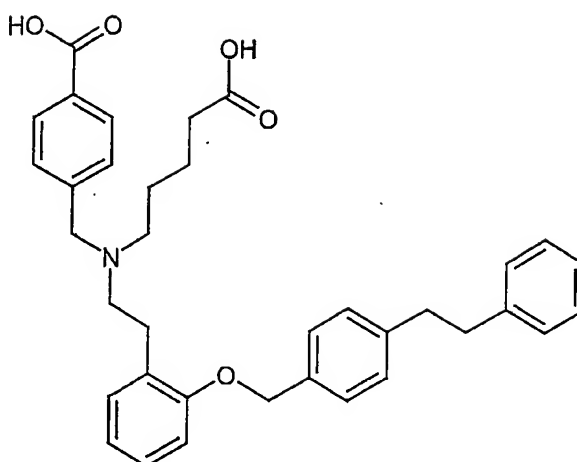
2. Stents nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I)

4-(((4Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl)-benzoesäure Hydrochlorid



oder

4-(((4Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl)-benzoesäure



ist.

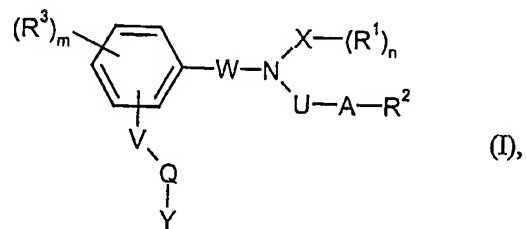
5. 3. Stents nach Anspruch 1 oder 2, die mit einer zusätzlichen Membran überzogen sind.
4. Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend mindestens einen weiteren Wirkstoff.
- 10 5. Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenosen nach PTCA.
- 15 6. Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen nach PTCA.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur oder bei der Herstellung von Stents.
- 20 8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Stents zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenosen und/oder Thrombosen.

- 5
9. Verfahren zur Herstellung von Stents, dadurch gekennzeichnet, dass man Stents mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, beschichtet oder befüllt.
- 10
10. Verfahren zur Herstellung von Stents, dadurch gekennzeichnet, dass man einen oder mehrere Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, enthaltenden polymere Trägermassen zu Stents formt.
- 10
11. Verfahren zur Behandlung von Patienten mit restenotischen Arterien durch gleichzeitige Anwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und einem Stent.
- 15
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in oder auf dem Stent enthalten sind und lokal freigesetzt werden.
- 20
13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenosen und/oder Thrombosen durch Anwendung von Stents nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Kombination mit lokaler und/oder systemischer Verabreichung von anderen zur Restenose- und/oder Thrombose- Behandlung und/oder Prophylaxe geeigneten Wirkstoffen.
- 25
14. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenosen und/oder Thrombosen durch Anwendung von Stents nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Kombination mit systemischer Gabe von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert.

Stents

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I)



Verfahren zur Herstellung dieser Stents und ihre Verwendung.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**